

造血細胞移植 ガイドライン

ウイルス感染症の予防と治療
肝炎

2018年10月

日本造血細胞移植学会

The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT)

目 次

はじめに	1
I. B型肝炎ウイルス (HBV) 対策	1
1. B型肝炎の自然経過およびHSCT後のHBV再活性化の臨床的特徴	1
2. HSCT後のHBV再活性化リスクとその予後	1
3. HBV感染の移植前評価(レシピエント)とHBV再活性化の定義	2
4. HBV予防投与(核酸アナログ予防投与)	5
5. HBVモニタリング・診断・早期治療	5
6. HBVワクチン予防	6
II. C型肝炎ウイルス (HCV) 対策	7
1. C型肝炎の自然経過とHSCT後のHCV再活性化の臨床的特徴	7
2. HSCT後のHCV再活性化リスクとその予後	7
3. HCV感染の移植前評価(レシピエント)およびHCV再活性化の定義	8
4. 抗HCV療法	9
5. HCVモニタリング・診断・早期治療	9
参考文献	9

はじめに

B型肝炎ウイルス (HBV) の再活性化は、造血幹細胞移植 (HSCT) 後の合併症として、一部の症例においては劇症肝炎に至り、致命的な経過をたどることが報告されている。従来、ベースライン (治療前) HBs 抗原陽性レシピエントにおいて多数報告されてきたが、HBs 抗原陰性例のうち、HBc 抗体陽性 and/or HBs 抗体陽性 (HBV 既往感染) レシピエントからの再活性化 (de novo B型肝炎) にも注意が必要である。日本肝臓学会B型肝炎診療ガイドライン¹⁾において、HSCTを含む、免疫抑制・化学療法に伴うB型肝炎に対する最新の対策が示されている。

一方、C型肝炎ウイルス (HCV) の再活性化による肝炎については劇症化することが極めてまれであるが、HCV RNA 陽性レシピエントにおいては、非血縁ドナーからの移植においてHCV 関連合併症リスクが高いこと、HSCT後の長期フォローアップにて肝硬変リスクが高く、その発症時期が早いことが報告されている。米国造血細胞移植学会リコメンデーション²⁾において、HCV 感染ドナーおよびレシピエントの対応について最新のエビデンスが要約されている。

本項においては、HSCT後のウイルス肝炎対策について、HBVおよびHCVにおける重要なエビデンスをまとめ、対策と課題を論じることとする。

I. B型肝炎ウイルス (HBV) 対策

1. B型肝炎の自然経過およびHSCT後のHBV再活性化の臨床的特徴

HBV 急性感染後の自然経過を検討するための、チンパンジーによる感染実験では、HBV に感染すると、まず血中のHBV DNA が検出可能となり、その約5週間後からHBs 抗原が検出できるようになる。急性肝炎を発症して一定期間が経過すると、HBs 抗原及びHBV DNA が検出感度未満の状態となる (ただし、HBc 抗体陽性 and/or HBs 抗体陽性)。通常、何らかの介入がない限り、この状態は維持され、HBV DNA は十分に増幅することはないため、“既往感染 (resolved HBV infection)” または“治癒” したと判断される。しかしながら、B型急性肝炎から数か月から数年が経過し、HBs 抗体が出現した後もHBV は肝臓や末梢血単核球中に微量ながら存在しており³⁾、HSCT後の免疫抑制状態においてHBV が再増殖・再活性化してくる可能性があることがわかってきた (de novo B型肝炎)。そして、その免疫抑制状態からの回復に伴い、免疫担当細胞がHBV 感染肝細胞を攻撃することによりB型肝炎が再燃する。

HSCT後のHBV再活性化の臨床経過の特徴として、以下の3点が挙げられる。

- (1) HBV再活性化による肝炎・肝障害の大半は、免疫抑制薬の減量・中止後に発症する。ただし、HBs 抗原陽性例のうち、ベースラインのHBV DNA 量が多い症例においては、HSCT 早期に肝炎が発症する場合がある。
- (2) HBs 抗原陽性例だけでなく、HBs 抗原陰性例の一部 (HBc 抗体陽性もしくはHBs 抗体陽性、両方陽性も含む: 既往感染例) においてもHBV再活性化は起こりうる。
- (3) 免疫再構築の影響により、移植後数年経過してからHBV再活性化が起こりうる。とくに慢性GVHDの発症例においてHBV再活性化リスクが高い。

2. HSCT後のHBV再活性化リスクとその予後

B型慢性肝炎と同様、HBV再活性化の病態生理は、HBVの増殖と宿主の免疫応答のバランスに依存していると考えられる。すなわち、HSCT前のHBV感染状態およびHSCTに起因する免疫抑制状態が再活性化の重要なリスク因子となる。前者においては、HBV関連マーカーであるHBs 抗原、HBe 抗原、HBc 抗体およびHBs 抗体の有無、HBV DNA 量⁴⁾が重要と報告されている。後者において

は、移植前処置におけるフルダラビンあるいはアテムツズマブの使用、慢性GVHDの発症、免疫抑制薬（シクロスポリンあるいはタクロリムス）の長期使用、GVHDに対するステロイドの使用、およびHSCT後のリツキシマブの使用などが報告されている⁵⁾。HBV再活性化の定義によるが、HBs抗原陽性レシピエントおよびHBV既往感染レシピエントからのHBV再活性化リスクは、それぞれ50%以上、10-48%と報告されている⁵⁻⁸⁾。

また、HBV再活性化による肝炎発症後に、抗ウイルス薬を投与した場合には、治療が不十分である（劇症肝炎・肝不全によって死亡する）可能性が報告されている⁹⁻¹¹⁾。HSCTに限定した報告ではないが、Yeoらは、32例のHBV再活性化肝炎に対してラミブジン投与を行ったところ、5例（16%）は死亡、22例は全身化学療法を中止もしくは中断せざるを得なかったことを報告した¹²⁾。また、本邦においても通常のB型急性肝炎と比較して、HBV再活性化による肝炎では劇症化率が高く、死亡率も高いことが報告されている¹³⁾。したがって、肝炎が出現してから治療介入するのではなく、あらかじめリスク群を囲い込み、肝炎が出現する前に抗ウイルス療法を行う必要がある。

3. HBV感染の移植前評価（レシピエント）とHBV再活性化の定義

詳細は日本肝臓学会B型肝炎診療ガイドライン¹⁾に譲るが、移植前処置開始前（可能であれば、初回化学療法前）に、HBV感染のスクリーニング検査として、HBs抗原を測定することを推奨する。HBs抗原陰性の場合には、HBc抗体およびHBs抗体を測定し、いずれかが陽性の場合には、HBV DNAを測定する（図）。

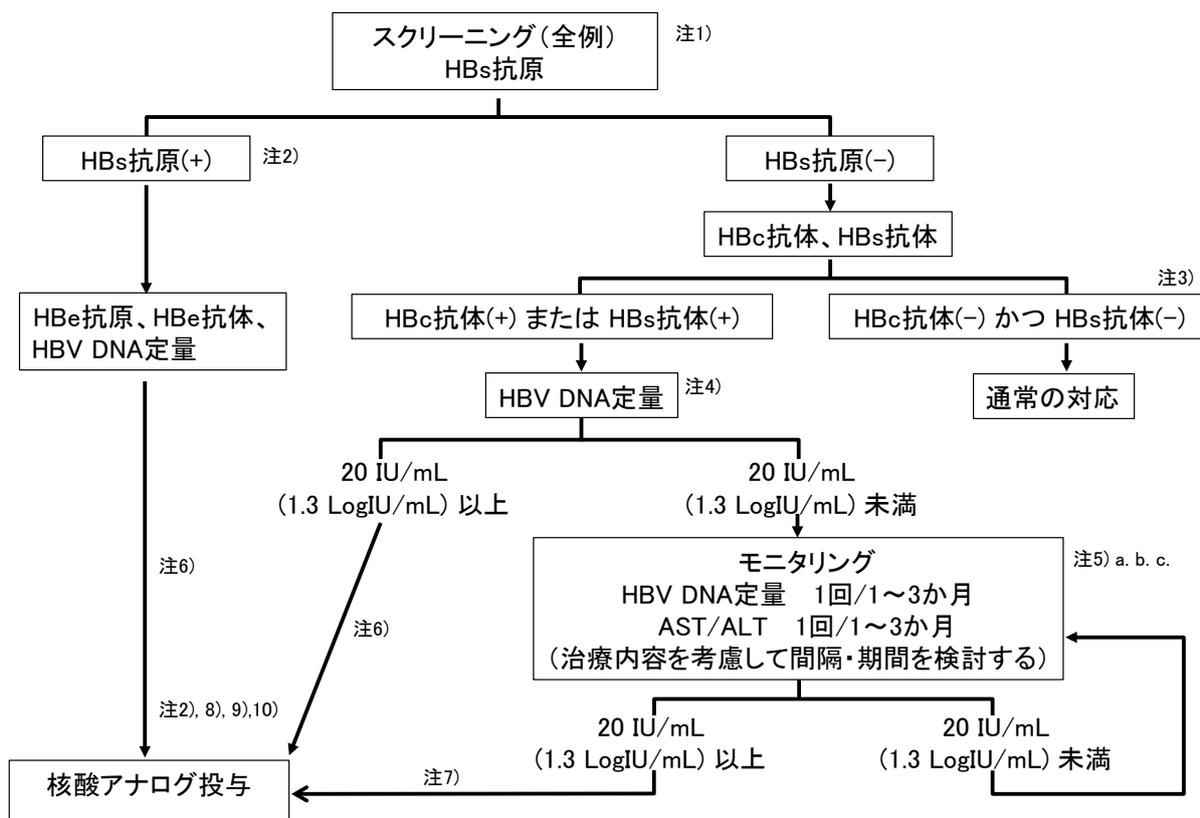


図.

【補足】

血液悪性疾患に対する強力な化学療法中あるいは終了後に、HBs抗原陽性あるいはHBs抗原陰性例の一部にHBV再活性化によりB型肝炎が発症し、その中には劇症化する症例があり、注意が必要である。また、血液悪性疾患または固形癌に対する通常の化学療法およびリウマチ性疾患・膠原病などの自己免疫疾患に対する免

疫抑制療法においてもHBV再活性化のリスクを考慮して対応する必要がある。通常の化学療法および抑制療法においては、HBV再活性化、肝炎の発症、劇症化の頻度は明らかでなく、ガイドラインに関するエビデンスは十分ではない。また、核酸アナログ投与による劇症化予防効果を完全に保証するものではない。

- 注1) 免疫抑制・化学療法前に、HBVキャリアおよび既往感染者をスクリーニングする。まずHBs抗原を測定して、HBVキャリアかどうか確認する。HBs抗原陰性の場合には、HBc抗体およびHBs抗体を測定して、既往感染者かどうか確認する。HBs抗原・HBc抗体およびHBs抗体の測定は、高感度の測定法を用いて検査することが望ましい。また、HBs抗体単独陽性(HBs抗原陰性かつHBc抗体陰性)例においても、HBV再活性化は報告されており、ワクチン接種歴が明らかである場合を除き、ガイドラインに従った対応が望ましい。
- 注2) HBs抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトすること。また、全ての症例において核酸アナログ投与の投与開始ならびに終了にあたっては肝臓専門医にコンサルトするのが望ましい。
- 注3) 初回化学療法開始時にHBc抗体、HBs抗体未測定の治療例および既に免疫抑制療法が開始されている例では、抗体価が低下している場合があり、HBV DNA定量検査などによる精査が望ましい。
- 注4) 既往感染者の場合は、リアルタイムPCR法によりHBV DNAをスクリーニングする。
- 注5) a. **リツキシマブ(エステロイド)、フルダラピンを用いる化学療法および造血幹細胞移植**：既往感染者からのHBV再活性化の高リスクであり、注意が必要である。治療中および治療終了後少なくとも12か月の間、HBV DNAを月1回モニタリングする。造血幹細胞移植例は、移植後長期間のモニタリングが必要である。
- b. **通常の化学療法および免疫作用を有する分子標的薬の併用**：頻度は少ないながら、HBV再活性化のリスクがある。HBV DNA量のモニタリングは1~3か月ごとを目安とし、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する。血液悪性疾患においては慎重な対応が望ましい。
- c. **副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬、免疫抑制作用あるいは免疫修飾作用を有する分子標的治療薬による免疫抑制療法**：HBV再活性化のリスクがある。免疫抑制療法では、治療開始後および治療内容の変更後(中止を含む)少なくとも6か月間は、月1回のHBV DNA量のモニタリングが望ましい。なお、6か月以降は3か月ごとのHBV DNA測定を推奨するが、治療内容に応じて高感度HBs抗原測定(感度0.005 IU/mL)で代用することを考慮する。
- 注6) 免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に投与を開始するのが望ましい。ただし、ウイルス量が多いHBs抗原陽性例においては、核酸アナログ予防投与中であっても劇症肝炎による死亡例が報告されており、免疫抑制・化学療法を開始する前にウイルス量を低下させておくことが望ましい。
- 注7) 免疫抑制・化学療法中あるいは治療終了後に、HBV-DNAが20 IU/ml (1.3 LogIU/ml)以上になった時点で直ちに核酸アナログ投与を開始する(20 IU/ml未満陽性の場合、別のポイントでの再検査を推奨する)。また、高感度HBs抗原モニタリングにおいて1 IU/mL未満陽性(低値陽性)の場合は、HBV DNAを追加測定して20 IU/ml以上であることを確認した上で核酸アナログ投与を開始する。免疫抑制・化学療法中の場合、免疫抑制薬や免疫抑制作用のある抗腫瘍薬は直ちに投与を中止せず、対応を肝臓専門医と相談する。
- 注8) 核酸アナログは薬剤耐性の少ないエンテカビル、テノホビル・ジソプロキシシルフマル酸塩、あるいはテノホビルアラフェナミドフマル酸塩の使用を推奨する。
- 注9) 下記の①か②の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了が可能であるが、その決定については肝臓専門医と相談した上で行う。
- ①スクリーニング時にHBs抗原陽性例ではB型慢性肝炎における核酸アナログ投与終了基準を満たしていた場合。②スクリーニング時にHBc抗体陽性またはHBs抗体陽性例であった症例では、(1)免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも12か月間は投与を継続すること。(2)この継続期間中にALT(GPT)が正常化していること(但しHBV以外にALT異常の原因がある場合は除く)。(3)この継続期間中にHBV DNAが持続陰性化していること。(4)HBs抗原およびHBコア関連抗原も持続陰性化することが望ましい。
- 注10) 核酸アナログ投与終了後少なくとも12か月間は、HBV DNAモニタリングを含めて厳重に経過観察する。経過観察方法は各核酸アナログの使用上の注意に基づく。経過観察中にHBV DNAが20 IU/ml (1.3 LogIU/ml)以上になった時点で直ちに投与を再開する。

HBV再活性化リスクグループを以下の4つに分類する¹⁴⁾。

グループ1：HBs抗原陽性(持続感染)

グループ2：HBs抗原陰性かつHBc抗体陽性 and/or HBs抗体陽性*かつHBV DNA陽性(Occult HBV感染)

注*：通常HBV DNA陽性例はHBc抗体あるいはHBs抗体陽性であるが、長期の免疫抑制状態では、これらの抗体価が低下し、陰性と判定されることがある。

グループ3：HBs抗原陰性かつHBc抗体陽性 and/or HBs抗体陽性かつHBV DNA陰性(既往感染)

グループ4：すべて陰性(未感染)

HSCT時のHBV感染評価において、留意すべき事項として以下の2点が挙げられる。

- (1) 抗体価の低下：移植前の化学療法により、HBc抗体あるいはHBs抗体の抗体価が低下する可能性があるため¹⁾、可能であれば初回化学療法のHBV感染スクリーニング検査結果を用いて、HBV再活性化リスク評価を行う。移植センターでは、前医により寛解導入療法および地固め療法が施行されてから移植を行うことが多く、紹介先に問い合わせることが重要である。
- (2) 移行抗体の存在：血漿由来製剤であるPC、FFP、 γ グロブリン製剤により受動的にHBs抗体陽性となることがあるため、感染状態の評価は初回血漿由来製剤使用前に行う必要がある。受動的なHBs抗体は一過性の上昇であり、数週間て低下する。したがって、これらの製剤使用前のHBV感染評価が重要である。

また、既往感染例(グループ3)の大半はHBc抗体陽性であるが、HBs抗体単独陽性(HBs抗原陰性かつHBc抗体陰性)からのHBV再活性化が報告されている^{15,16)}。ワクチン接種歴のない、HBs抗体単独陽性例は、既往感染例(グループ3)と判断するのが望ましい^{1,14)}。一方、ワクチン接種歴が明らかなHBs抗体単独陽性例においては、グループ4に分類し、HBV再活性化リスクはないと判断する¹⁾。

また、ドナー候補のHBV感染評価のためのスクリーニング検査も同様で、HBs抗原陽性またはHBV DNA陽性のドナーはできるだけ避けることが望ましいが、禁忌ではない¹⁷⁾。現在、HBV既往感染のドナーは候補になりうるが¹⁷⁾、いずれの場合も症例報告に限られており、エビデンスレベルは低い。なお、日本骨髄バンクドナーにおいては、ドナー適格性判定基準に準拠する。

HBV再活性化の定義については、まだ定まったものはなく、2013年の米国肝臓学会コンセンサスメーティングの内容¹⁸⁾を以下に示すが、HBs抗原陽性レシピエントについては、HBV再活性化の有無にかかわらず、移植前からの核酸アナログの予防投与を原則とする(HBs抗原陽性例の治療適応については肝臓専門医と相談することが望ましい)。

< HBs抗原陽性例(グループ1)におけるHBV再活性化の定義 >

- ・ ベースラインHBV DNA量に比較して2 Log以上のHBV DNA量の増加
 - ・ ベースラインHBV DNA量が検出感度未満であれば、2 Log IU/mL (100 IU/mL) 以上への増加
 - ・ ベースラインHBV DNAが未測定であれば、絶対値で5 Log IU/mL (100,000 IU/mL) 以上への増加
- なお、HBs抗原陰性かつHBV DNA陽性例(グループ2)の再活性化の定義は、上記のベースラインHBV DNA量に比較して2 Log以上のHBV DNA量の増加とするのが妥当と考えられる。

< 既往感染例(グループ3)におけるHBV再活性化の定義 >

- ・ HBs抗原の陽転化
- ・ HBV DNA量の検出感度以上への増加(HBV DNA 20 IU/mL (1.3 Log IU/mL) 以上)

4. HBV予防投与(核酸アナログ予防投与)

詳細は日本肝臓学会B型肝炎診療ガイドライン¹⁾に譲るが、移植前スクリーニング検査によるHBs抗原陽性例(グループ1)およびHBs抗原陰性かつHBV DNA陽性例(グループ2)においては、移植前処置開始前(できるだけ早期に)核酸アナログの予防投与を開始する(図)¹⁾。原病のコントロールやドナーの状況が許せば、HBV DNAレベルが20 IU/mL (1.3 Log IU/mL)未滿となるまで移植前処置開始を延期することを考慮する。また、HBs抗原陽性例においては、すでに肝障害を呈している症例や肝硬変および肝細胞癌を合併している症例も含まれており、肝臓専門医にコンサルトすることが望ましい。

また、核酸アナログの選択は、耐性化率の観点からエンテカビル(ETV)あるいはテノホビル(TDF or TAF)が推奨される(表)¹⁾。免疫抑制薬や腎臓への負担のある薬剤投与中においては、エンテカビルあるいはTAF(Ccr>15で使用可能)の使用が望ましい。Shangらは、HBs抗原陽性のHSCTレシピエント216例(全例同種移植)を対象とし、核酸アナログ(ラミブジン vs. エンテカビル)の予防投与に関する中国単施設のレトロスペクティブな研究の結果、移植後2年時における累積HBV再活性化関連肝障害発症割合は15% vs. 1% (p=0.001)とエンテカビルによる予防投与が優れていたことを報告した¹⁹⁾。

また、核酸アナログの予防投与期間に関するエビデンスは限られているが、HSCT後の免疫抑制薬投与中および終了後少なくとも1年間は継続する(表)。核酸アナログ投与中においてもHBV DNA定量検査による効果判定を行う。とくに重要な点は、核酸アナログ予防投与終了後においてもHBV DNAモニタリングを行うことにより、再活性化する症例を見逃さないことである¹⁹⁾。

表. 予防的核酸アナログの投与量・投与期間

一般名	エンテカビル	テノホビル・ジソプロキシルフマル酸塩	テノホビルアラフェナミドフマル酸塩
商品名	バラクルード	テノゼット	ベムリディ
投与量	0.5 mg/day	300 mg/day	25 mg/day
投与期間	核酸アナログの予防投与期間に関するエビデンスは限られている。HBs抗原陽性例に対する予防投与の場合は、移植前できるだけ早く核酸アナログを開始し、免疫抑制薬終了後少なくとも1年間は継続する。核酸アナログ終了後は、定期的なHBV DNAモニタリングを実施する。		

5. HBVモニタリング・診断・早期治療

詳細は日本肝臓学会B型肝炎診療ガイドライン¹⁾に譲るが、移植前スクリーニング検査によるHBs抗原陰性例のうち、HBc抗体陽性あるいはHBs抗体陽性例(既往感染例:グループ3)においては、定期的な(月に1回)のHBV DNA定量検査を行い、HBV DNA定量検査において“20 IU/mL (1.3 Log IU/mL)以上”になった時点で、核酸アナログの投与を開始する(preemptive antiviral therapy)ことが推奨されている(表及び図)。

HBV既往感染例(グループ3)のHSCT後のHBV再活性化の頻度は比較的高く(10-48%)、移植後1-2年と比較的後期(移植後のHBV再活性化中央値13-21ヶ月)に起きることが報告されている⁶⁻⁸⁾。同種HSCT後、既往感染によるHBs抗体価は移植後徐々に低下し、やがて消失する²⁰⁾。これはレシピエント由来の形質細胞が移植後消失するのに従い、抗体の供給が減少するためと考えられる。既往感染者における同種HSCT後のHBV再燃は、免疫が途切れ再増殖可能となったHBVに対して、生着

したナイーブなドナー免疫が初感染反応を起こす事により生じると考えられる。移植前にHBs抗体価低値のレシピエントにおいてはより早期にHBV再活性化が起きるリスクがある¹⁶⁾。ドナー免疫が再構築する時期である免疫抑制薬の漸減中止時期は、HBV再活性化の好発時期であり慎重なフォローが必要である²¹⁾。

HSCT後のHBV DNA モニタリング期間については、HSCT後の免疫抑制薬投与中および終了後少なくとも1年間は継続することが望ましい。免疫再構築の影響により、HSCT後数年経過してからもHBV再活性化のリスクがあるため²²⁾、免疫抑制薬終了後1年以降においては、少なくとも外来受診ごとにHBV DNAを測定することが望ましい。

Setoらは、HBV既往感染を有するHSCTレシピエント62例を対象とした、HBV DNAモニタリングに関する проспекティブ研究において、観察期間中央値1年の時点で、2年の累積HBV再活性化割合(HBV DNA 10 IU/mL以上)は41%であり、検出した時期の中央値は移植後11ヶ月(範囲: 2-25ヶ月)であることを報告した⁸⁾。多変量解析の結果、HBV再活性化リスク因子は、50歳以上(HR: 8.2)、慢性GVHD(HR: 5.3)が抽出された。HBV再活性化した13例全例において、早期のエンテカビル投与により肝障害発症は認めなかった⁸⁾。

6. HBVワクチン予防

組換え沈降B型肝炎ワクチンは、酵母由来のHBs抗原ワクチンであり、もっとも安全なワクチンの一つとされる。世界保健機関(World Health Organization: WHO)では、世界規模でのHBV感染のコントロールを目指し、1991年にHBワクチンのユニバーサルワクチネーションを全世界の国々が実施するよう勧告した。その結果、2015年までに185カ国で、乳幼児の予防接種が導入された²³⁾。本邦においても2016年10月よりHBワクチンは定期接種となった。

造血細胞移植後のレシピエントへのHBワクチンには、以下の2通りの意義がある。

1) 既往感染レシピエントのHBV再活性化予防(対象: グループ3)

HBV既往感染レシピエント(グループ3)の場合、HSCT後のHBワクチン接種は、生着したドナー細胞を免疫しHBs抗体価を保つ事により、HBV再活性化が予防されることが期待される²⁴⁾。なお稀ではあるがHBs抗体をエスケープするHBs抗原変異株によるHBV再活性化が報告されており^{16, 25, 26)}、この場合は中和抗体であるHBs抗体の存在下でもHBV再活性化が起り得ることに留意すべきである。

HSCT後ドナー細胞を能動的に免疫するために、移植後6-12ヶ月、免疫抑制薬中止後よりHBワクチンを3回0.5mlずつ皮下注あるいは筋注する(10歳未満は0.25ml)。初回投与の1ヶ月後に2回目の投与を行い、初回投与の6ヶ月後に3回目の投与を行う。HSCT後HBs抗体価を3ヶ月毎にフォローし、10mIU/mL未満となった場合は早期のHBワクチン投与を考慮する。なおHBワクチン開始時点でHBs抗体価が残存している方が、ワクチンの効果が高いとの報告がある⁷⁾。免疫成功例では、多くの場合3回目のワクチン投与後にHBs抗体価の上昇が得られる²⁴⁾。3回接種後のHBs抗体価が不十分な場合(<10mIU/mL)は、筋注での追加接種を考慮する。ただし、出血のリスクがある場合は、皮下注での追加接種が望ましい。なお、HBワクチンにおいて、筋注は、皮下注に比して抗体産生効果が高く、皮下硬結などの局所副作用が少ないとする報告がある²⁷⁾。免疫成功率は健常人より低く、HBs抗体価上昇が得られない場合はHBV DNAモニタリングを継続する。

なお、ドナーにHBワクチンを投与しておくことで、HSCT後レシピエントに対するHBワクチンの反応性が良くなると考えられる²⁸⁾が、ドナーに対する通常3回投与は時間的に困難ことが多い。

ただし、HBワクチン接種の投与時期、投与方法に関するエビデンスは十分ではなく、現在、HBV既往感染レシピエントを対象とした、HBワクチン接種による、造血幹細胞移植後のHBV再活性化予防を目指した多施設共同前方視的研究(UMIN000011543)が進行中である。

2) 未感染レシピエントへのHBV新規感染予防(対象：グループ4)

HBVは、母子感染あるいは性感染以外の感染経路として、家族内あるいは集団生活(保育園、学校、運動部など)での体の触れ合い(汗、唾液など)による水平感染の可能性がある²⁹⁾ことから、家族内にHBs抗原陽性者がいる場合など新規感染ハイリスクと考えられるHBV未感染レシピエントは移植後HBワクチン接種を強く推奨する。

なお、HBV未感染レシピエントに対するHBワクチンの投与時期、投与方法は、上記の既往感染レシピエントと同様に行う。

また、以上の既往感染レシピエントおよび新規感染ハイリスクのHBV未感染レシピエントにおけるHBワクチン接種は“保険適用外(2017年9月時点)”であることにご留意いただきたい。

II. C型肝炎ウイルス(HCV)対策

1. C型肝炎の自然経過とHSCT後のHCV再活性化の臨床的特徴

HCVは、血液を介して感染し、HCV感染が一旦成立すると、健康成人への感染であっても、その約7割でHCV感染が持続し、慢性肝炎へと移行する³⁰⁾。慢性化した場合、ウイルスの自然排除は年率0.2%と稀であり、HCV感染による炎症の持続により肝線維化が惹起され、肝硬変、肝細胞癌へと進展する³⁰⁾。また、HCV感染自体が、悪性リンパ腫の発症リスク因子となることが報告されてきた^{31, 32)}。

HSCT後のHCV再活性化の報告は限られているが、以下の3つの臨床的特徴が挙げられる。

- (1) HCVは、HBVに比べて、再活性化関連肝障害が劇症化することが極めてまれである³³⁾。
- (2) HCV感染レシピエントにおいて、非血縁者間HSCTでは肝不全死亡のリスクが高く、臍帯血HSCTでは細菌感染および生着不全のリスクが高い³⁴⁾。
- (3) HCV感染レシピエントの長期間フォローアップによると、非移植HCV感染コントロール群と比べると、肝硬変のリスクが高く、かつ肝硬変の発症時期が比較的早い^{35, 36)}。

2. HSCT後のHCV再活性化リスクとその予後

HBVと比べ、HSCT後のHCV再活性化に関するエビデンスは限られており、その大半がレトロスペクティブ研究である。ベースライン(HSCT前)のHCV RNAが検出感度以上であることやベースラインの肝線維化の進行度が重要なリスク因子になると考えられる²⁾。また、HBV再活性化とは異なり、肝障害とHCV RNA量との関連は明確ではない³⁷⁾。

Peffaultらは、同種骨髄移植後のHCV RNA陽性レシピエント96例(年齢中央値：19歳、HLA一致同胞ドナーからの移植：85%)を対象とした、フランス単施設のレトロスペクティブ研究において、観察期間中央値約16年の時点で、38例の死因を解析したところ、9例(24%)は感染、9例(24%)はGVHD、8例(21%)がHCV関連合併症(肝不全5例、肝癌3例)であることを報告した³⁵⁾。また、生検で診断した肝硬変15例は、非肝硬変症例と比較して、1年以降の重篤な細菌感染発症リスクが高かった。さらに、非移植HCV感染コントロール群(290例)と比較して、HCV感染レシピエント(96例)は早期に肝硬変を発症した(中央値：18年 vs. 40年)^{35, 36)}。

また、Nakasoneらは、Japan Transplant Registry Unified Management Program (TRUMP) (HCV抗体陽性136例 vs. HCV抗体陰性7695例、年齢中央値：49歳 vs. 47歳、非血縁骨髄移植：47% vs. 42%)を用いて、HCV感染がHSCT後死亡に与える影響についてレトロスペクティブに解析した結果(生存例の観察期間中央値は約2年)、非血縁および臍帯血ドナーからのHSCTにおいては、HCV感染レシピエントは非再発死亡リスクが高く、予後不良であった³⁴⁾。とくに50歳以上のレシピエントにおける2年非再発死亡割合はHCV感染例が54%(95% CI:36-68)であるのに対し、非HCV感染例は32%

(95% CI:30–34)であった($p=0.0039$)が、50歳未満のレシピエントではそれぞれ28% vs. 20%で統計学的有意差を認めなかった($p=0.18$)。死因の解析では、非血縁移植において、HCV感染レシピエントは肝不全死亡(14% vs. 3%)が多く、臍帯血移植においては細菌感染(23% vs. 7%)および生着不全(15% vs. 4%)が多かったことを報告している³⁴⁾。

Kyvernitakisらは、MD Anderson Cancer Center単施設における、HCV感染レシピエント64例(年齢中央値:53歳、自家移植78%)を対象としたレトロスペクティブな研究において、HCV再活性化(移植後1年以内のHCV RNAの1 Log IU/mL以上の上昇と定義)は12%(評価可能43例中5例)であり、HCV関連肝障害は29%(評価可能51例中15例)に認めたことを報告した³⁸⁾。

3. HCV感染の移植前評価およびHCV再活性化の定義

詳細は米国造血細胞移植学会リコメンデーション²⁾に譲るが、移植前処置開始前(可能であれば、初回化学療法前)に、HCV感染のスクリーニング検査として、HCV抗体を測定することが推奨されている²⁾。HCV抗体陽性の場合には、HCV RNAを測定する。さらに、HCV RNA陽性の場合には、慢性肝炎、肝硬変および肝細胞癌のリスク評価につき、肝臓専門医へのコンサルトを行う。

HCV再活性化リスクグループを以下の3つに分類する。

グループ1: HCV抗体陽性かつHCV RNA検出感度以上(持続感染)

グループ2: HCV抗体陽性かつHCV RNA検出感度未満(既往感染)

グループ3: HCV抗体陰性

HSCT時のHCV感染評価において、留意すべき事項として以下の2つが挙げられる。

(1) HSCT前の化学療法によるHCV抗体価低下の可能性:

Locasciulliらは、イタリア多施設共同プロスペクティブ研究において、HSCT前のHCV RNAを測定した182例中11例が検出感度以上であり、うち6例はHCV抗体陰性であったことを報告した³⁹⁾。また、Ljungmanらは、EBMTのプロスペクティブ研究において、HCV RNA陽性レシピエント128例中9例はHCV抗体陰性であったことを報告した⁴⁰⁾。したがって、可能であれば初回化学療法前(免疫抑制による抗体価の低下の可能性がない時期)のHCV感染スクリーニング検査結果を用いて、HCV再活性化リスク評価を行うことが推奨される²⁾。移植センターでは、前医により寛解導入療法および地固め療法が施行されてから移植目的に転院となることが多く、場合に応じて紹介先に問い合わせることが望ましい。

なお、初回化学療法前のHCV感染スクリーニング検査結果が不明の場合においては、本邦において輸血前スクリーニングで推奨されているHCVコア抗原検査⁴¹⁾の追加測定が望ましい。

(2) 肝硬変および肝細胞癌のリスク評価:

HSCTレシピエントのうち、以前のインターフェロン(IFN)ベースの治療あるいはIFNフリーのDAAs(direct acting antivirals)によってHCVが排除された後でも、肝硬変および肝細胞癌のリスク評価を行う必要がある³⁰⁾。とくに、高齢かつ線維化が進行した高発癌リスク群と考えられるHSCTレシピエントにおいては、HSCT直後のHCV関連合併症リスクが高いことに留意するだけでなく、HSCT後のフォローアップにおいて肝発癌に嚴重な注意が必要である。

また、CD20モノクローナル抗体であるリツキシマブ併用化学療法後の検討であるが、HCV抗体陽性かつHCV RNA検出感度未満(グループ2)からのHCV再活性化が報告されており⁴²⁾、HSCTレシピエントにおいても注意が必要である。

また、ドナー候補のHCV感染評価のためのスクリーニング検査も同様で、HCV RNA検出感度以上(グループ1)のドナーは可能な限り避けることが望ましいが、禁忌ではない²⁾。条件が許すならば、造血幹細胞採取前にドナーに対する抗HCV治療を行う選択肢も考えられるが、症例報告に限ら

れており、エビデンスレベルは低い²⁾。また、HCV抗体陽性かつHCV RNA 感度未満(グループ2)のドナーからのHCV感染のリスクは極めてゼロに近いと考えられており、ドナー候補になりうる^{2,43)}。なお、日本骨髄バンクドナーにおいては、ドナー適格性判定基準に準拠する。

HCV再活性化の定義については、まだ定まったものはないが、ベースラインのHCV RNA量と比較して1 Log IU/mL以上の増加とする定義が用いられることが多い³⁷⁾。

4. 抗HCV療法

C型慢性肝炎の治療成績は年々向上してきており、抗ウイルス薬(リバビリン)とペグ化されたIFNとの併用により、ウイルス遺伝子型によっては高率に治癒が期待できたが、その特有の副作用(発熱、血球減少、うつ病など)により、HSCT前後にレシピエントに対して抗HCV治療を実施することは困難なことが多く、予防投与のエビデンスは限られていた^{40,44)}。

最近臨床導入されたIFNフリーのDAAsにおいて、IFN不適格・不耐容症例およびIFN無効例を含み、極めて高い治療効果が得られることが報告され^{30,45)}、抗HCV治療の適応や開始時期についても選択肢の幅が広がることが予想される。すなわち、HSCT前後のレシピエントに対する抗HCV治療が選択肢となりうることを期待できる³⁸⁾。特に、移植前処置薬あるいは免疫抑制薬との併用の安全性が高いDAAs製剤による抗HCV治療は有効であると判断できる³⁰⁾。

5. HCVモニタリング・診断・早期治療

現時点で、HCV感染レシピエント(グループ1およびグループ2)における、HCV RNAの定期モニタリングの有用性を示すエビデンスはなく、ルーチンでのモニタリングは推奨されない²⁾が、原因不明の肝障害を認める場合にはHCV RNAの測定が推奨される²⁾。

また、抗HCV療法を実施する場合には、ベースラインHCV RNAの測定および定期的なHCV RNAモニタリングを実施すべきである²⁾。

また、HSCT後にHCV再活性化(HCV RNAの上昇)を認めた場合に、HSCTレシピエントに対してDAAsを実施することにより、短期のHCV関連合併症リスクが低下するののかについては未だエビデンスが少ないが、長期的な予後(肝硬変への進展)改善は十分に期待できる。

参考文献

1. 日本肝臓学会編. B型肝炎治療ガイドライン(第2.2版)2016年5月. http://www.jshorjp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b.
2. Torres HA, Chong PP, De Lima M, et al. Hepatitis C Virus Infection among Hematopoietic Cell Transplant Donors and Recipients: American Society for Blood and Marrow Transplantation Task Force Recommendations. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:1870-82.
3. Rehermann B, Ferrari C, Pasquinelli C, Chisari FV. The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response. *Nature medicine* 1996;2:1104-8.
4. Lau GK, Leung YH, Fong DY, et al. High hepatitis B virus (HBV) DNA viral load as the most important risk factor for HBV reactivation in patients positive for HBV surface antigen undergoing autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2002;99:2324-30.
5. Liang R. How I treat and monitor viral hepatitis B infection in patients receiving intensive immunosuppressive therapies or undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2009;113:3147-53.

6. Mikulska M, Nicolini L, Signori A, et al. Hepatitis B reactivation in HBsAg-negative/HBcAb-positive allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients: risk factors and outcome. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2014;20:O694-701.
7. Takahata M, Hashino S, Onozawa M, et al. Hepatitis B virus (HBV) reverse seroconversion (RS) can be prevented even in non-responders to hepatitis B vaccine after allogeneic stem cell transplantation: long-term analysis of intervention in RS with vaccine for patients with previous HBV infection. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* 2014;16:797-801.
8. Seto WK, Sau-Yan Chan T, Hwang YY, et al. Hepatitis B reactivation in occult viral carriers undergoing hematopoietic stem cell transplantation: A prospective study. *Hepatology* 2016.
9. Kitano K, Kobayashi H, Hanamura M, et al. Fulminant hepatitis after allogeneic bone marrow transplantation caused by reactivation of hepatitis B virus with gene mutations in the core promoter region. *European journal of haematology* 2006;77:255-8.
10. Borentain P, Colson P, Coso D, et al. Clinical and virological factors associated with hepatitis B virus reactivation in HBsAg-negative and anti-HBc antibodies-positive patients undergoing chemotherapy and/or autologous stem cell transplantation for cancer. *Journal of viral hepatitis* 2010;17:807-15.
11. Sugauchi F, Tanaka Y, Kusumoto S, et al. Virological and clinical characteristics on reactivation of occult hepatitis B in patients with hematological malignancy. *Journal of medical virology* 2011;83:412-8.
12. Yeo W, Chan PK, Ho WM, et al. Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B s-antigen seropositive cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:927-34.
13. Umemura T, Tanaka E, Kiyosawa K, Kumada H. Mortality secondary to fulminant hepatic failure in patients with prior resolution of hepatitis B virus infection in Japan. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2008;47:e52-6.
14. Kusumoto S, Tanaka Y, Mizokami M, Ueda R. Reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy for malignant lymphoma. *Int J Hematol* 2009;90:13-23.
15. Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, et al. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology* 2006;131:59-68.
16. Kusumoto S, Tanaka Y, Suzuki R, et al. Monitoring of Hepatitis B Virus (HBV) DNA and Risk of HBV Reactivation in B-Cell Lymphoma: A Prospective Observational Study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2015;61:719-29.
17. Zaia J, Baden L, Boeckh MJ, et al. Viral disease prevention after hematopoietic cell transplantation. *Bone marrow transplantation* 2009;44:471-82.
18. Hwang JP, Lok AS. Management of patients with hepatitis B who require immunosuppressive therapy. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology* 2014;11:209-19.
19. Shang J, Wang H, Sun J, et al. A comparison of lamivudine vs entecavir for prophylaxis of hepatitis B virus reactivation in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: a single-institutional experience. *Bone marrow transplantation* 2016;51:581-6.
20. Onozawa M, Hashino S, Izumiyama K, et al. Progressive disappearance of anti-hepatitis B surface antigen antibody and reverse seroconversion after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with previous hepatitis B virus infection. *Transplantation* 2005;79:616-9.
21. Kempinska A, Kwak EJ, Angel JB. Reactivation of hepatitis B infection following allogeneic bone marrow transplantation in a hepatitis B-immune patient: case report and review of the literature.

- Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2005;41:1277-82.
22. Oshima K, Sato M, Okuda S, et al. Reverse seroconversion of hepatitis B virus after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the absence of chronic graft-versus-host disease. *Hematology* 2009;14:73-5.
 23. WHO. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/en/>. 2016 Sep.
 24. Onozawa M, Hashino S, Darmanin S, et al. HB vaccination in the prevention of viral reactivation in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients with previous HBV infection. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:1226-30.
 25. Westhoff TH, Jochimsen F, Schmittel A, et al. Fatal hepatitis B virus reactivation by an escape mutant following rituximab therapy. *Blood* 2003;102:1930.
 26. Knoll A, Boehm S, Hahn J, Holler E, Jilg W. Long-term surveillance of haematopoietic stem cell recipients with resolved hepatitis B: high risk of viral reactivation even in a recipient with a vaccinated donor. *Journal of viral hepatitis* 2007;14:478-83.
 27. 抗HBs人免疫グロブリンの国内製造用原料血漿収集を目的とした国立病院機構職員を対象とするB型肝炎ワクチン接種の有効性、安全性及び皮下投与方法と筋肉内投与方法の比較に関する研究. 研究代表者：八橋弘、厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業総括研究報告書.
 28. Ljungman P, Engelhard D, de la Camara R, et al. Vaccination of stem cell transplant recipients: recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the EBMT. *Bone marrow transplantation* 2005;35:737-46.
 29. 厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服対策研究事業「B型肝炎の母子感染および水平感染の把握とワクチン戦略の再構築に関する研究」. 平成21～23年度総合研究報告書 研究代表者 森島恒雄.
 30. 日本肝臓学会編. C型肝炎治療ガイドライン(第5.4版)2017年4月. https://www.jshorjp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_c.
 31. Pioltelli P, Zehender G, Monti G, Monteverde A, Galli M. HCV and non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 1996;347:624-5.
 32. Matsuo K, Kusano A, Sugumar A, Nakamura S, Tajima K, Mueller NE. Effect of hepatitis C virus infection on the risk of non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer science* 2004;95:745-52.
 33. Vento S, Cainelli F, Mirandola F, et al. Fulminant hepatitis on withdrawal of chemotherapy in carriers of hepatitis C virus. *Lancet* 1996;347:92-3.
 34. Nakasone H, Kurosawa S, Yakushijin K, et al. Impact of hepatitis C virus infection on clinical outcome in recipients after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Am J Hematol* 2013;88:477-84.
 35. Peffault de Latour R, Levy V, Asselah T, et al. Long-term outcome of hepatitis C infection after bone marrow transplantation. *Blood* 2004;103:1618-24.
 36. Peffault de Latour R, Ribaud P, Robin M, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplant in HCV-infected patients. *Journal of hepatology* 2008;48:1008-17.
 37. Mahale P, Kontoyiannis DP, Chemaly RF, et al. Acute exacerbation and reactivation of chronic hepatitis C virus infection in cancer patients. *Journal of hepatology* 2012;57:1177-85.
 38. Kyvernitakis A, Mahale P, Popat UR, et al. Hepatitis C Virus Infection in Patients Undergoing Hematopoietic Cell Transplantation in the Era of Direct-Acting Antiviral Agents. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:717-22.
 39. Locasciulli A, Testa M, Valsecchi MG, et al. The role of hepatitis C and B virus infections as

- risk factors for severe liver complications following allogeneic BMT: a prospective study by the Infectious Disease Working Party of the European Blood and Marrow Transplantation Group. *Transplantation* 1999;68:1486-91.
40. Ljungman P, Locasciulli A, de Soria VG, et al. Long-term follow-up of HCV-infected hematopoietic SCT patients and effects of antiviral therapy. *Bone marrow transplantation* 2012;47:1217-21.
 41. Kesli R, Polat H, Terzi Y, Kurtoglu MG, Uyar Y. Comparison of a newly developed automated and quantitative hepatitis C virus (HCV) core antigen test with the HCV RNA assay for clinical usefulness in confirming anti-HCV results. *Journal of clinical microbiology* 2011;49:4089-93.
 42. Ennishi D, Maeda Y, Niitsu N, et al. Hepatic toxicity and prognosis in hepatitis C virus-infected patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy regimens: a Japanese multicenter analysis. *Blood* 2010;116:5119-25.
 43. Shuhart MC, Myerson D, Childs BH, et al. Marrow transplantation from hepatitis C virus seropositive donors: transmission rate and clinical course. *Blood* 1994;84:3229-35.
 44. Peffault de Latour R, Asselah T, Levy V, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Bone marrow transplantation* 2005;36:709-13.
 45. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;368:1878-87.

日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会 肝炎ウイルス部会

* 楠本 茂 (名古屋市立大学大学院医学研究科血液・腫瘍内科学)
小野澤真弘 (北海道大学大学院医学研究院血液内科学)
田中 靖人 (名古屋市立大学大学院医学研究科病態医科学)

* 部会長・執筆者

編集

平成30学会年度日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会

(任期：平成30年2月～)

* 宮本 敏浩 (九州大学大学院医学研究院・病態修復内科学)
池亀 和博 (兵庫医科大学病院血液内科)
上村 智彦 (原三信病院血液内科)
鬼塚 真仁 (東海大学医学部内科学系血液腫瘍内科)
加藤 光次 (九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科)
小林 光 (長野赤十字病院血液内科)
笹原 洋二 (東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野)
澤 正史 (安城更生病院血液・腫瘍内科)
澤田 明久 (大阪母子医療センター血液・腫瘍科)
長谷川大一郎 (兵庫県立こども病院血液腫瘍内科)
増子 正義 (新潟大学医歯学総合病院高密度無菌治療部)

* 委員長

日本造血細胞移植学会 ウイルス感染症の予防と治療 肝炎

発行日 平成30年10月1日

発行者 日本造血細胞移植学会